

による汚染がないことの確認がなされていることなど、細胞加工製品の原材料とするという用途に対して一般性をもつ、「品質」に関連する事項も存在する。しかし、これらは多能性幹細胞の品質特性の内の一部であって全部ではないことに留意すべきである。

ES細胞およびiPS細胞の品質管理に関する議論にしばしば混乱を生じるもう一つの理由は、これらの細胞はいずれも人工的な培養細胞であって、発生過程や成体のいずれにも存在しないものであり、従って「正常対照」となる細胞が存在しないということが十分に意識されない場合が多いということである。ES細胞、iPS細胞ともに株毎の分化特性等のばらつきがあることが知られている<sup>6),7)</sup>中で、「良いES/iPS細胞とは？」という問いが一般的な回答を求めてしばしばなされるが、染色体異常や微生物等による汚染といった多くの議論は要さない問題点(ただし、これらについてもその評価手法や規格設定についての議論はなされるべきであるが)を除けば、「良い株」といえるものは用途ごとに異なる可能性があり、用途ごとに論じられるべきことである」というのが適切な回答になるだろう。これは上で述べた「品質」の語の規制における定義を踏まえれば当然のこととも言えるが、ある種の議論の場では、漠然とした「良い多能性幹細胞株の追求」がまだ論じられているようである。現実的に多能性幹細胞の応用を推進するにあたっては、具体的な用途を定め、それに対して適切な細胞株およびその株が有する特性を明らかにする、という作業を行うことが現時点では妥当である。言いかえれば、目的とする細胞へと分化させてみて、好ましい分化細胞を生み出した多能性幹細胞株がその目的における「良いES/iPS細胞」である、ということであり、これが多能性幹細胞の品質に関する研究の適切な方法である。

上段で述べた方法論をとった研究成果が京都大学iPS細胞研究所山中伸弥

教授のチームから最近報告された<sup>8)</sup>。研究チームでは、ヒトES細胞10株とヒトiPS細胞40株を用いてSFEBq法による神経細胞分化を行った。各株について3回以上再現実験が行われている。その結果、多くの細胞株では分化誘導後には未分化マーカーであるOCT3/4を発現する細胞はみられないのに対し、一部の細胞株では分化抵抗性を有し、分化誘導後であるにも関わらずOCT3/4を発現する未分化細胞が残存し、動物への移植により腫瘍を形成することが分かった。そこで、前者を“good clone”、後者を“defective clone”と名付け、両者の遺伝子発現やDNAメチル化状態についてゲノムワイドな比較を行った。その結果、発現アレイにおける3万個超の有効プローブの内、19プローブがgood clone群とdefective clone群の間で発現量に有意な差がみられた。これら19のプローブは13の遺伝子上に設定されたものであった。これらの遺伝子群は神経分化抵抗性のマーカーとして、今後の臨床開発を進める際にはその発現量を確認することにより使用する株を選抜するために有用なものとなる。

この論文は、適切なデザインの元に行われた膨大な実験結果を詳細に解析し、臨床応用において有用な結論を導いたものであり、近年の当該分野の論文の中で最も重要なものの一つであり極めて意義深いものである。その記述は慎重なものであり、誤解を導くものではない。但し、この論文を読み研究成果を活用する側の問題として、以下の点に充分留意すべきである。第一に、この論文で見出された遺伝子群はあくまで神経分化抵抗性を有する株のマーカーとなり得るものであって、他の細胞種への分化特性におけるマーカーになるかどうかは現時点では明らかにされていない。第二に、これらの遺伝子群はSFEBq法を用いての神経分化における分化抵抗性と相関するマーカーであって、他の方法による神経分化でも同様の有用性をもつか否かは明らかにされていない。目的

細胞が同じであっても分化誘導条件が異なれば目的細胞への分化の達成度の株毎の成績は逆転することもあることは既に知られていることである<sup>7,9)</sup>。第三に、これらの遺伝子群は株選抜のためのマーカーであって、仮にある株の継代培養の過程でこれらマーカー遺伝子の発現が変動した場合にこれが神経分化抵抗性の獲得と相関するか否かは明らかにされていない。

すなわち、多くの多能性幹細胞株を用いた分化誘導実験を元に見出された分化特性のマーカーは、①特定の目的細胞に対して、②特定の分化誘導法を用いる際の、③株選抜を行うために、のみ有用であるとの基本的理解がなされなければならない。この度見出された遺伝子群が、他の目的細胞に対しても、あるいは、他の分化誘導法においても、そして、特定の株を増幅して用いる場合においても、分化抵抗性のマーカーになる可能性が否定されているものではない。しかし、現時点ではこれらの可能性を積極的に支持する科学的妥当性は無いことに注意が必要である。もちろん、実際にSFEBq法による神経細胞以外の用途でヒト多能性幹細胞の臨床応用を目指す研究・開発者の多くは、上記論文で見出された遺伝子群の発現状態を参考のために調べることがあると思われ、これは全く否定されるべきことではない。

しかし、前提として科学的合理性をもった正しい認識を有しておくことが重要であることをここでは強調したい。限定的な意義をもった指標があたかも一般性を有する指標であるかのように誤解されることは、臨床開発の推進に不合理な遅れを生じせしめるものであると考えられるからである。例えば、架空のシナリオであるが、「臨床用として分配されているiPS細胞を原材料として、ある研究機関（仮に研究機関Aとする）が十分な前臨床研究を行い品質管理の指標も明らかにした上で品質・安全性の確保を行い臨床試験目前という段階まで来ていたとする。この段階で、別の研

究機関（研究機関Bとする）が別の目的細胞への分化誘導実験の結果から、その際の分化抵抗性株の判別法を見出して「危険なiPS細胞の判別法」として発表したとする。そして、その判別法に従えば、研究機関Aが用いているiPS細胞株は「危険なiPS細胞」に分類されることが指摘された場合に、研究開発者や規制担当者が正しい理解に立たずにこの事実を解釈し、臨床試験の開始が遅れる」ということがもしあるならば、それは決して慎重というべきものではなく、科学的合理性を著しく欠いたものであり、当該治療によって得られる利益の可能性を患者から奪うことにもつながるものであることに留意しなければならない。万一、我が国でこのような誤りが行われるならば、多能性幹細胞由来製品の開発競争の競合相手が他者の開発の進展を極めて容易に妨害できることにもつながる。上述の論文について、一般向けのメディアの見出しでは「質の悪いiPS細胞の判別法」や「安全なiPS細胞の選抜」という表現が散見され、誤解を与える可能性も必ずしも否定し得ないものであった。再生医療という一般の関心が高い新規分野であるだけに、メディアの影響は大きい。まずはヒト多能性幹細胞加工製品の研究・開発に関係するすべての専門家が、基礎研究者や開発研究者、規制側の担当者の別なく正しい理解を共有し、さらには、非専門家や社会の理解を形成してゆくことが重要であろう。

### C.3.12 ヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保：遺伝子操作の視点

再生医療製品（細胞・組織加工医薬品等）や遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）の場合、他の生物製品において実施されるような高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去の過程を製造工程中に組み込むことは困難である。したがって、再生医療等製品の品質・安全性確保

の観点から最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にある原料・材料及び原材料の選択と適格性評価が重要である。

そこで、遺伝子治療製品の場合を想定して、日本遺伝子治療学会（JSGT）の理事及び会員を対象としてアンケート調査を行った。尚、本調査では、再生医療や遺伝子治療などの目的に関わらず、細胞培養などを行う際に用いている試薬について、臨床応用する時の一般的な考え方という意味合いでの回答を依頼した。

### C.3.12.1 アンケート結果

JSGT の理事及び会員を対象とした上記アンケートにおいて、主だったものとして、以下のようなコメントが寄せられた。

1) 「再生医療等製品用人血漿分画製剤総則」において、再生医療等製品の製造工程で用いる人血漿分画製剤が製造販売承認を取得した医薬品である場合には、当該人血漿分画製剤が血漿分画製剤総則（生物由来原料基準 第2「血液製剤総則」の2）に適合していることが自明であることから、本総則を適用しなくてもよいのではないかと。また、さらに言えば、製造販売承認を取得した医薬品又は再生医療等製品を再生医療等製品の製造工程で用いる場合には、再生医療等製品用生物由来原料基準を適用しなくてもよいのではないかと。

2) 「再生医療等製品用人由来原料基準」の規定(5)（以下参照）に相当する規定を、「再生医療等製品用動物由来原料基準」にも追加すべきではないかと。

<参照>

(1) 再生医療等製品については、治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(1)から(4)のいずれかに適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造販売

の承認の際に交付される承認書に記載することとする。

3) 「国際的な考え方とのハーモナイゼーションを取る」といった一文の追記は考えられないか？ 即ち、Early-phase clinical trials において使用される再生医療用治験薬の製造時の原料は、承認薬（製品）と同じレベルの品質を求めなくてもよい（Late-phase clinical trials では、承認薬と同じ品質の原料を必要とすることは受け入れるが）。

4) 生物由来原料基準は承認申請時に要求される条件ではあるものの、開発途中で同基準への不適合が判明して原材料を変更するような事態を避けるためには、開発初期から同基準への適合性を確認した上で製造方法を確立する必要がある。すなわち、再生医療等製品に同様の基準を適用することは、治験の開始前までに原材料供給元（多くの場合は海外企業）からの情報収集、契約交渉などに長い期間を要することとなり、再生医療等製品を早期に実用化するという薬事法改正のコンセプトに反する規制となってしまうことが想定される。

5) 生物由来原料基準は日本特有の規制であり、欧米の原材料に関する規制に比べてはるかに高いハードルとなっており、再生医療等製品に同様の基準を適用することは国際的な開発競争において不利な条件となることが容易に想定される。

6) 生物由来原料基準は、本来それ自身が直接体内に投与される場合に適用される。再生医療製品にもそういう製品はある（特に、同種=1人のドナー由来の細胞が多くの人に投与される）が、加工工程でのみ使用される原料については別途基準を考えるべきではないか。そして、加工工程で使用される生物由来原料については、その使用量、除去率（除去方法）、そして、当然、対象患者の重篤

度、国内外での使用状況を考慮して、基準の適用範囲を判断できるようにしてほしい。

7) 再生医療において、Early-phase clinical trials のデザインに関する考え方を示してほしい。

参考： Guidance for Industry (draft guidance), Considerations for the Design for early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products. July 2013.

8) 感染症に関するドナースクリーニングの検査項目および検査方法が「それらの利用の目的に応じ」「最新の知見に照らして適切なもの」とあるのに合わせて、「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」(薬食発第 0912006号、平成 20 年 9 月 12 日付医薬食品局長通知；以下、同種指針)の検査項目の記載を見直して欲しい。同種指針によれば HBV、HCV、HIV、HTLV 及びパルボウイルス B19 の検査が必須とされているが、造血幹細胞移植やドナーリンパ球輸注においてはパルボウイルス B19 の検査を行わないことが常識である。

9) 基準に適合の可否に関する情報入手は、治験依頼者だけでなく、規制当局の協力(申請資料、マスターファイルの情報の確認等)を得られる状況の中で、進めて欲しい。

10) 原案記載「反芻動物に由来する原材料(乳を除く)を再生医療等製品に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。」に対して、修正希望案として、「反芻動物に由来する原材料(乳及び血清を除く)を再生医療等製品に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。」として欲しい。その理由は、EMA ガイドラインにおける臓器別リスク分類では、「リスクなし」のレベルに乳と血清が含まれているため

である。

### C.3.12.2 考察

平成 25 年 11 月の国会で、「薬事法」が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」として改正されたことに伴い、遺伝子治療製品(遺伝子治療薬)は再生医療製品(細胞・組織加工医薬品等)と共に、医薬品からも医療機器からも独立した第 3 のカテゴリ「再生医療等製品」として分類されることになった。この「再生医療等製品」については、新しい法律の下での治験により有効性の推定と安全性の確認が行われれば、条件及び期限付きで製造販売承認を得ることができるようになるなど、その実用化が円滑に進むようになることを目指したものである。この回の JSGT 理事及び会員を対象としたアンケート調査で、現場サイドでは様々な要望があることが分かった。特に、遺伝子治療の臨床試験の場合は、対象患者数が限定されることから、従来の化学合成医薬品やバイオ医薬品と同様の対応をすることは現実的には困難であり、合理的な考え方に基づいた対応が必要である。アンケート調査結果の内容については、継続的な検討課題としていくことが望まれる。

### C.3.12.3 小括

「再生医療等製品」の中に遺伝子治療製品(遺伝子治療薬)が含まれることになったため、遺伝子治療の観点から考慮すべき点に関して、JSGT の理事並びに会員を対象としたアンケート調査を行った。様々なコメントが寄せられ、今後、引き続き対応策について検討が必要であると考えられた。

#### D. 考察と結論

細胞・組織加工医薬品等による再生医療への適用において、基礎から臨床への効率的、効果的、合理的な実用化の為に必要な技術的要件や方策を出口である行政側が開発早期から示すことは、研究者、開発企業、規制側いずれにも有用であり、再生医療を国民のために円滑かつ迅速に提供するための必須要件である。

本研究は、わが国の再生医療実用化を推進するための適正な規制環境を世界に先駆けて整備し、国民の保健・医療の向上に資するとともに、当該分野の国際的優位性の確保を目差す行政施策活動の一環として位置づけられる。

総合科学技術会議等の要請による平成18・19年度の厚生労働科学研究事業では、平成20年に「ヒト由来（自己及び同種）細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」と題する2つの基本的行政通知の発出に至った。平成20-22年度の研究事業では、ヒト幹細胞に特化した留意事項を明示するべく、「ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種iPS細胞、並びにES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保」に関する5つの指針案の作成に着手した。

平成23-24年度は、各種ヒト幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保指針案の充実、完成、施行及び解釈・運用の円滑化並びに国際社会への情報発信を目的に研究を実施した。

まず、23年度には、ヒト幹細胞由来製品の品質・安全性確保指針通知のための最終原案を作成するために、学問・技術の進捗、海外の動向、幹細胞由来製品の实用化に関する国内での議論などをもとに調査・研究し、その成果を公表した。

①ヒト幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント（再生医療10巻(2011) 86-90頁）、②ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等における総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項（同誌、91-

98頁）、③ヒト（同種）体性幹細胞（同誌、99-106頁）、④ヒト（自己）iPS（様）細胞（同誌、107-117頁）、⑤ヒト（同種）iPS（様）細胞（同誌、118-128頁）、⑥ヒトES細胞（同誌、129-140頁）、⑦最終製品の品質管理（同誌、141-146頁）、⑧非臨床試験及び臨床試験（同誌、147-152頁）。

平成24年度は、上記成果を行政通知化し、またパブコメ対応やQ&A事案を同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、平成24年9月7日付けで、ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種iPS（様）細胞、ES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する5つの指針通知（薬食発0907第2号、薬食発0907第3号、薬食発0907第4号、薬食発0907第5号、薬食発0907第6号）が発出された。

また、国際社会への情報発信については、平成24年度に第11回日本再生医療学会国際規制WS(2012年6月)、第3回国際組織再生工学・再生医療会議（2012年9月）及び世界幹細胞サミット2012（2012年12月）において5指針案の概要を発表したが、25年度では、第11回国際幹細胞学会（2013年6月）、第1回国際生物製剤標準化連盟（IABS）・JST国際シンポジウム（2014年3月）において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。また、研究の経過や背景及び5指針全文の英文版を作成し、国際社会に発表すべく日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。

さらに24年度から25年度にかけて、5指針の普及に加えて製品の開発や評価をケース・バイ・ケースの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させるために必要な、製品の由来、種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切なアプローチをしていくベースとなる共通基本要件、

基準に関する考え方の必要性や、わが国が独自のシーズの実用化を世界に先駆けて促進するため、新規の細胞基材や製造関連資材、製造方法等に対して活用できる規制環境とその整備についても検討、考察した。

ところで、平成25年11月にいわゆる改正薬事法（医薬品医療機器法）と再生医療安全性確保法（再生医療新法）が国会で成立し、その施行に向け、関連政省令等の整備が進められている。今後、ヒト幹細胞加工製品をとりまく規制的取り扱い、それに伴って変わってくる場所もあると考えられる。しかし、技術的要件等の本質は基本的に変わることはなく、本研究班の成果である5指針や得られた知見は、新たな規制環境の中できわめて重要な役割を果たすことが期待される。また、研究の背景や視点を含めた国際社会への情報発信は、わが国が再生医療分野の研究開発のみならず、規制面にあってもきわめて先駆的、先導的な位置を占め、寄与していくことに資すると考えられる。

なお、これらいずれの指針についても、これを解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持（ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提）

は当然であるが、手段である指針への遵守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国民益に叶う。また、人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がり国際益にもなる。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレイヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞。組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

#### E. 健康危機情報

なし

#### F. 参考文献及び資料

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72.
2. Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, Sato Y, Amano N, Watanabe A, et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem cells*. 2013;31(3):458-66.
3. Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature methods*.

- 2011;8(5):409-12.
4. Turner M et al. Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library., *Cell Stem Cell*. (2013);13(4):382-4.
  5. Stacey G. Banking stem cells for research and clinical applications. *Prog. Brain Res.* (2012) 200:41-58.
  6. Osafune K et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nature Biotechnol.* (2008);26(3):313-5. .
  7. Kajiwara M et al. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2012) ;109(31):12538-43
  8. Koyanagi-Aoi M et al. Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2013) ;110(51):20569-74.
  9. Sa S et al. Stage-specific cardiomyocyte differentiation method for H7 and H9 human embryonic stem cells., *Stem Cell Rev.* (2012);8(4):1120-8.
  10. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤 芳樹、松山晃文、佐藤陽治：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その1）ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント. 再生医療、10(3), 86-90 (2011)
  11. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その2）ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 91-98 (2011)
  12. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その3）ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 99-106 (2011)
  13. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その4）ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 107-117 (2011)
  14. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その5）ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 118-128 (2011)
  15. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その6）ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－.

- 意事項について－. 再生医療、10(3), 129-140 (2011)
16. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その7）ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の最終製品の品質管理－. 再生医療、10(3), 141-146 (2011)
  17. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その8）ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）－ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又はES細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の非臨床試験及び臨床試験について. 再生医療、10(3), 147-152 (2011)

**【研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針）】**

**従前**

1. ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0208003号）
2. ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（薬食発第0912006号）

**今回**

1. ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について

2. （平成24年9月7日薬食発0907第2号）
3. ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
4. （平成24年9月7日薬食発0907第3号）
5. ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
6. （平成24年9月7日薬食発0907第4号）ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
7. （平成24年9月7日薬食発0907第5号）ヒトES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について
8. （平成24年9月7日薬食発0907第6号）

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

1. Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A and Hayakawa T. : Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. STEM CELLS & DEV. 2014 *in press*.
2. Moriyama M, Moriyama, Uda J, Matsuyama A, Osawa M and Hayakawa T. : BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. J Invest Dermatol. 2014 134(6):1627-35
3. Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. : Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system. PLoS One. 2013 Jun 12;8(6):e66274.
4. Takayama K, Nagamoto Y, Mimura N, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Kawabata K, Mizuguchi



- H.: Long-Term Self-Renewal of Human ES/iPS-Derived Hepatoblast-like Cells on Human Laminin 111-Coated Dishes. *Stem Cell Reports*. 2013 Oct 3;1(4):322-335.
5. Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H.: CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGF $\beta$  receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. *Development*. 2013 141(1):91-100
  6. Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Kanda K, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H.: 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing. *Biomaterials*. 2013 Feb;34(7):1781-9. X
  7. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Suzuki S, Hayakawa T, Kakehi K.: Quality assurance of monoclonal antibody pharmaceuticals based on their charge variants using microchip isoelectric focusing method. *J Chromatogr A*. 2013 Sep 27;1309:76-83.
  8. Iwatsuka K, Watanabe S, Kinoshita M, Kamisue K, Yamada K, Hayakawa T, Suzuki T, Kakehi K.: Free glycans derived from glycoproteins present in human sera. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 Jun 1;928:16-21.
  9. Yodoshi M, Iikeda N, Yamaguchi N, Nagata M, Nishida N, Kakehi K, Hayakawa T, Suzuki S.: A novel condition for capillary electrophoretic analysis of reductively aminated saccharides without removal of excess reagents, *Electrophoresis*, 2013, 34, 3198-3205 566)
  10. Kinoshita M, Mitsui Y, Kakoi N, Yamada K, Hayakawa T, Kakehi K.: Common Glycoproteins Expressing Polylactosamine- Type Glycans on Matched Patient Primary and Metastatic Melanoma Cells Show Different Glycan Profiles. *J Proteome Res*. 2014 Feb 7;13(2):1021-33.
  11. 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 『ヒト脂肪由来間葉系幹細胞における効率的かつ厳密に発現制御可能なレンチウイルス発現システムの構築』 Sept, 18, 2013. *BioMed circus*).
  12. Mae S, Shono A, Shiota F, Yasuno T, Kajiwara M, Gotoda-Nishimura N, Arai S, Sato-Otubo A, Toyoda T, Takahashi K, Nakayama N, Cowan CA, Aoi T, Ogawa S, McMahon AP, Yamanaka S, Osafune K. Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells. *Nat Commun*. 2013;4:1367. doi: 10.1038/ncomms2378. PubMed PMID: 23340407.
  13. Aoi T. [Induced pluripotent stem (iPS) cell - issues for clinical application - ]. *Yakugaku Zasshi*. 2013;133(2):197-200. Review. Japanese. PubMed PMID: 23370513.
  14. Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T et al. (著者 46 名省略。研究分担者は 11 番目) Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and

- differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell*. 2013 Apr 4;12(4):487–96. doi: 10.1016/j.stem.2013.01.009. Epub 2013 Feb 21. PubMed PMID: 23434393.
15. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. Response to comment on "Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells". *Sci Transl Med*. 2013 Jun 5;5(188):1881r2. doi:10.1126/scitranslmed.3005697. PubMed PMID: 23740898.
  16. Migita O, Maehara K, Kamura H, Miyakoshi K, Tanaka M, Morokuma S, Fukushima K, Shimamoto T, Saito S, Sago H, Nishihama K, Abe K, Nakabayashi K, Umezawa A, Okamura K, Hata K. Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women. *J Hum Genet*. 2014 May 1. doi:10.1038/jhg.2014.27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24785687.
  17. Yazawa T, Imamichi Y, Miyamoto K, Umezawa A, Taniguchi T. Differentiation of mesenchymal stem cells into gonad and adrenal steroidogenic cells. *World J Stem Cells*. 2014 Apr 26;6(2):203–212. Review. PubMed PMID: 24772247; PubMed Central PMCID: PMC3999778.
  18. Kawano N, Miyado K, Yoshii N, Kanai S, Saito H, Miyado M, Inagaki N, Odawara Y, Hamatani T, Umezawa A. Absence of CD9 reduces endometrial VEGF secretion and impairs uterine repair after parturition. *Sci Rep*. 2014 Apr 16;4:4701. doi: 10.1038/srep04701. PubMed PMID: 24736431; PubMed Central PMCID: PMC3988484.
  19. Kami D, Kitani T, Kishida T, Mazda O, Toyoda M, Tomitaka A, Ota S, Ishii R, Takemura Y, Watanabe M, Umezawa A, Gojo S. Pleiotropic functions of magnetic nanoparticles for ex vivo gene transfer. *Nanomedicine*. 2014 Apr 4. pii: S1549-9634(14)00136-1. doi: 10.1016/j.nano.2014.03.018. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24709330.
  20. Kawano N, Araki N, Yoshida K, Hibino T, Ohnami N, Makino M, Kanai S, Hasuwa H, Yoshida M, Miyado K, Umezawa A. Seminal vesicle protein SVS2 is required for sperm survival in the uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 18;111(11):4145–50. doi: 10.1073/pnas.1320715111. Epub 2014 Mar 3. PubMed PMID: 24591616; PubMed Central PMCID: PMC3964112.
  21. Seko Y, Azuma N, Ishii T, Komuta Y, Miyamoto K, Miyagawa Y, Kaneda M, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Genes Cells*. 2014 Mar;19(3):198–208. doi: 10.1111/gtc.12127. Epub 2014 Jan

24. PubMed PMID: 24456169.
22. Kaneko S, Bonasio R, Saldaña-Meyer R, Yoshida T, Son J, Nishino K, Umezawa A, Reinberg D. Interactions between JARID2 and noncoding RNAs regulate PRC2 recruitment to chromatin. *Mol Cell*. 2014 Jan 23;53(2):290-300. doi: 10.1016/j.molcel.2013.11.012. Epub 2013 Dec 26. PubMed PMID: 24374312.
23. Kondo Y, Iwao T, Nakamura K, Sasaki T, Takahashi S, Kamada N, Matsubara T, Gonzalez FJ, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Umezawa A, Nagata K, Matsunaga T, Ohmori S. An Efficient Method for Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Hepatocyte-Like Cells Retaining Drug Metabolizing Activity. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24334537.
24. Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, Ogata T, Fukami M. De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(2):139-44. doi: 10.1159/000355380. Epub 2013 Nov 20. PubMed PMID: 24280688.
25. Satoh D, Maeda T, Ito T, Nakajima Y, Ohte M, Ukai A, Nakamura K, Enosawa S, Toyota M, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Matsunaga T. Establishment and directed differentiation of induced pluripotent stem cells from glycogen storage disease type Ib patient. *Genes Cells*. 2013 Dec;18(12):1053-69. doi: 10.1111/gtc.12101. Epub 2013 Oct 28. PubMed PMID: 24581426.
26. Sugawara K, Hamatani T, Yamada M, Ogawa S, Kamijo S, Kuji N, Akutsu H, Miyado K, Yoshimura Y, Umezawa A. Derivation of human decidua-like cells from amnion and menstrual blood. *Sci Rep*. 2014 Apr 8;4:4599. doi: 10.1038/srep04599. PubMed PMID: 24710473; PubMed Central PMCID: PMC3978502.
27. Sekine W, Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Umezawa A, Okano T. Chondrocyte differentiation of human endometrial gland-derived MSCs in layered cell sheets. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 18;2013:359109. doi: 10.1155/2013/359109. eCollection 2013. PubMed PMID: 24348153; PubMed Central PMCID: PMC3852803.
28. Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl*. 2014 Mar;20(3):391-3. doi: 10.1002/lt.23800. Epub 2014 Feb 3. PubMed PMID: 24273015.
29. Yamada-Fukunaga T, Yamada M, Hamatani T, Chikazawa N, Ogawa S, Akutsu H, Miura T, Miyado K, Tarín JJ, Kuji N, Umezawa A, Yoshimura Y. Age-associated telomere shortening in mouse oocytes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013 Nov 21;11:108. doi:

- 10.1186/1477-7827-11-108.  
PubMed PMID: 24261933; PubMed Central PMCID: PMC3842639.
30. Kami D, Watakabe K, Yamazaki-Inoue M, Minami K, Kitani T, Itakura Y, Toyoda M, Sakurai T, Umezawa A, Gojo S. Large-scale cell production of stem cells for clinical application using the automated cell processing machine. *BMC Biotechnol.* 2013 Nov 15;13:102. doi: 10.1186/1472-6750-13-102. PubMed PMID: 24228851.
31. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsunashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am J Hum Genet.* 2013 Nov 7;93(5):945-56. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.015. Epub 2013 Oct 24. PubMed PMID: 24207119; PubMed Central PMCID: PMC3824127.
32. Nakamura H, Liao H, Minami K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Imadome K, Inoue N, Fujiwara S. Human cytomegalovirus induces apoptosis in neural stem/progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells by generating mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Herpesviridae.* 2013 Oct 21;4(1):2. doi: 10.1186/2042-4280-4-2. PubMed PMID: 24144363; PubMed Central PMCID: PMC3875896.
33. Yamazoe T, Shiraki N, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Sasaki Y, Kume K, Kume S. A synthetic nanofibrillar matrix promotes in vitro hepatic differentiation of embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *J Cell Sci.* 2013 Dec 1;126(Pt 23):5391-9. doi: 10.1242/jcs.129767. Epub 2013 Oct 7. PubMed PMID: 24101719.
34. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Burger H, Simpson ER, Umezawa A, Shihara D, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T. Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):E2013-21. doi: 10.1210/jc.2013-2520. Epub 2013 Sep 24. PubMed PMID: 24064691.
35. Yugawa T, Nishino K, Ohno S, Nakahara T, Fujita M, Goshima N, Umezawa A, Kiyono T. Noncanonical NOTCH signaling limits self-renewal of human epithelial and induced pluripotent stem cells through ROCK activation. *Mol Cell Biol.* 2013 Nov;33(22):4434-47. doi: 10.1128/MCB.00577-13. Epub 2013 Sep 9. PubMed PMID: 24019071; PubMed Central PMCID: PMC3838179.
36. Terai M, Izumiyama-Shimomura N, Aida J, Ishikawa N, Kuroiwa M, Poon SS, Arai T, Toyoda M, Akutsu H, Umezawa A, Nakamura K,

- Takubo K. Investigation of telomere length dynamics in induced pluripotent stem cells using quantitative fluorescence in situ hybridization. *Tissue Cell*. 2013 Dec;45(6):407-13. doi: 10.1016/j.tice.2013.07.003. Epub 2013 Aug 5. PubMed PMID: 23928219.
37. Ishimine H, Yamakawa N, Sasao M, Tadokoro M, Kami D, Komazaki S, Tokuhara M, Takada H, Ito Y, Kuno S, Yoshimura K, Umezawa A, Ohgushi H, Asashima M, Kurisaki A. N-Cadherin is a prospective cell surface marker of human mesenchymal stem cells that have high ability for cardiomyocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Sep 6;438(4):753-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.081. Epub 2013 Jul 27. PubMed PMID: 23899519.
  38. Iwao T, Toyota M, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Nagata K, Matsunaga T. Differentiation of human induced pluripotent stem cells into functional enterocyte-like cells using a simple method. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(1):44-51. Epub 2013 Jul 2. PubMed PMID: 23822979.
  39. Kami D, Gojo S, Umezawa A. Mesenchymal stem cell-based therapy: Bench to Bedside. *Rinsho Ketsueki*. 2013 May;54(5):436-43. Review. PubMed PMID: 23727681.
  40. Okumura N, Akutsu H, Sugawara T, Miura T, Takezawa Y, Hosoda A, Yoshida K, Ichida JK, Yamada M, Hamatani T, Kuji N, Miyado K, Yoshimura Y, Umezawa A.  $\beta$ -catenin functions pleiotropically in differentiation and tumorigenesis in mouse embryo-derived stem cells. *PLoS One*. 2013 May 14;8(5):e63265. doi: 10.1371/journal.pone.0063265. Print 2013. PubMed PMID: 23691006; PubMed Central PMCID: PMC3653942.
  41. Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K. Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis. *FASEB J*. 2013 Aug;27(8):3198-208. doi: 10.1096/fj.12-222745. Epub 2013 May 6. PubMed PMID: 23650189.
  42. Hiura H, Toyoda M, Okae H, Sakurai M, Miyauchi N, Sato A, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Nishino K, Umezawa A, Arima T. Stability of genomic imprinting in human induced pluripotent stem cells. *BMC Genet*. 2013 Apr 30;14:32. doi: 10.1186/1471-2156-14-32. PubMed PMID: 23631808; PubMed Central PMCID: PMC3751563.
  43. Shiozaki Y, Kitajima T, Mazaki T, Yoshida A, Tanaka M, Umezawa A, Nakamura M, Yoshida Y, Ito Y, Ozaki T, Matsukawa A. Enhanced in vivo osteogenesis by nanocarrier-fused bone morphogenetic protein-4. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:1349-60. doi: 10.2147/IJN.S44124. Epub 2013 Apr 9. PubMed PMID: 23630418; PubMed Central PMCID: PMC3626372.
  44. Tateno H, Matsushima A, Hiemori K,

- Onuma Y, Ito Y, Hasehira K, Nishimura K, Ohtaka M, Takayasu S, Nakanishi M, Ikehara Y, Nakanishi M, Ohnuma K, Chan T, Toyoda M, Akutsu H, Umezawa A, Asashima M, Hirabayashi J. Podocalyxin is a glycoprotein ligand of the human pluripotent stem cell-specific probe rBC2LCN. *Stem Cells Transl Med.* 2013 Apr;2(4):265-73. doi: 10.5966/sctm.2012-0154. Epub 2013 Mar 22. PubMed PMID: 23526252; PubMed Central PMCID: PMC3659831.
45. Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Mizutani T, Imamichi Y, Ju Y, Matsumura T, Yamazaki Y, Usami Y, Kuribayashi M, Shimada M, Kitano T, Umezawa A, Miyamoto K. Androgen/androgen receptor pathway regulates expression of the genes for cyclooxygenase-2 and amphiregulin in periovulatory granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Apr 30;369(1-2):42-51. doi: 10.1016/j.mce.2013.02.004. Epub 2013 Feb 13. PubMed PMID: 23415714.
46. Higuchi A, Ling QD, Chang Y, Hsu ST, Umezawa A. Physical cues of biomaterials guide stem cell differentiation fate. *Chem Rev.* 2013 May 8;113(5):3297-328. doi: 10.1021/cr300426x. Epub 2013 Feb 7. Review. PubMed PMID: 23391258.
47. Nishi M, Sakai Y, Akutsu H, Nagashima Y, Quinn G, Masui S, Kimura H, Perrem K, Umezawa A, Yamamoto N, Lee SW, Ryo A. Induction of cells with cancer stem cell properties from nontumorigenic human mammary epithelial cells by defined reprogramming factors. *Oncogene.* 2014 Jan 30;33(5):643-52. doi: 10.1038/onc.2012.614. Epub 2013 Jan 14. PubMed PMID: 23318426.
48. Okabe H, Suzuki T, Uehara E, Ueda M, Nagai T, Ozawa K. The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice. *Eur J Haematol.* 2014 Mar 14. doi: 10.1111/ejh.12309. [Epub ahead of print] PubMed PMID:24628561.
49. Ozawa K. Guest editorial: recent progress in gene therapy. *Int J Hematol.* 2014 Apr;99(4):359-60. doi: 10.1007/s12185-014-1553-7. Epub 2014 Mar 8. PubMed PMID: 24609718.
50. Uchibori R, Tsukahara T, Ohmine K, Ozawa K. Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells. *Int J Hematol.* 2014 Apr;99(4):377-82. doi: 10.1007/s12185-014-1537-7. Epub 2014 Mar 1. PubMed PMID: 24578184.
51. Muroi K, Fujiwara S, Tatara R, Sugimoto M, Yamamoto C, Uehara E, Meguro A, Hatano K, Okazuka K, Oh I, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Ozawa K. CD56 expression in normal immature granulocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Exp Hematop.* 2013;53(3):247-50. PubMed PMID: 24369228.
52. Sripayap P, Nagai T, Uesawa M, Kobayashi H, Tsukahara T, Ohmine K, Muroi K, Ozawa K. Mechanisms of resistance to azacitidine in human leukemia cell lines. *Exp Hematol.* 2014 Apr;42(4):294-306. e2. doi: 10.1016/j.exphem.2013.12.004. Epub 2013 Dec 22. PubMed PMID: 24368162.
53. Sripayap P, Nagai T, Hatano K, Kikuchi J, Furukawa Y, Ozawa K. Romidepsin Overcomes Cell

- Adhesion-Mediated Drug Resistance in Multiple Myeloma Cells. *Acta Haematol.* 2013 Dec 12;132(1):1-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24356056.
54. Kashiwakura Y, Ohmori T, Mimuro J, Madoiwa S, Inoue M, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y. Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector. *Haemophilia.* 2014 Jan;20(1):e40-4. doi: 10.1111/hae.12311. PubMed PMID: 24354485.
55. Hata K, Mizukami H, Sadakane O, Watakabe A, Ohtsuka M, Takaji M, Kinoshita M, Isa T, Ozawa K, Yamamori T. DNA methylation and methyl-binding proteins control differential gene expression in distinct cortical areas of macaque monkey. *J Neurosci.* 2013 Dec 11;33(50):19704-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2355-13.2013. PubMed PMID: 24336734.
56. Uehara T, Kanazawa T, Mizukami H, Uchibori R, Tsukahara T, Urabe M, Kume A, Misawa K, Carey TE, Suzuki M, Ichimura K, Ozawa K. Novel anti-tumor mechanism of galanin receptor type 2 in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2014 Jan;105(1):72-80. doi: 10.1111/cas.12315. Epub 2013 Dec 1. PubMed PMID: 24168112.
57. Mimuro J, Mizukami H, Shima M, Matsushita T, Taki M, Muto S, Higasa S, Sakai M, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y. The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *J Med Virol.* 2013 Oct 17. doi: 10.1002/jmv.23818. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24136735.
58. Miyata S, Urabe M, Gomi A, Nagai M, Yamaguchi T, Tsukahara T, Mizukami H, Kume A, Ozawa K, Watanabe E. An R132H mutation in isocitrate dehydrogenase 1 enhances p21 expression and inhibits phosphorylation of retinoblastoma protein in glioma cells. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(10):645-54. Epub 2013 Sep 27. PubMed PMID: 24077277.
59. Tatara R, Nagai T, Suzuki M, Oh I, Fujiwara S, Norizuki M, Muroi K, Ozawa K. Sepsis and meningoencephalitis caused by *Bacillus cereus* in a patient with myelodysplastic syndrome. *Intern Med.* 2013;52(17):1987-90. PubMed PMID: 23994997.
60. Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol.* 2013 Aug;98(2):206-13. doi: 10.1007/s12185-013-1399-4. Epub 2013 Jul 17. PubMed PMID: 23860964.
61. Nagai T, Karakawa M, Komine M, Muroi K, Ohtsuki M, Ozawa K. Development of psoriasis in a patient with chronic myelogenous leukaemia during nilotinib treatment. *Eur J Haematol.* 2013 Sep;91(3):270-2. doi: 10.1111/ejh.12153. Epub 2013 Jun 28. PubMed PMID: 23734955.
62. Yasumoto A, Madoiwa S, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori

- T, Mizukami H, Ozawa K, Sakata Y, Mimuro J. Overexpression of factor VII ameliorates bleeding diathesis of factor VIII-deficient mice with inhibitors. *Thromb Res.* 2013 May;131(5):444-9. doi: 10.1016/j.thromres.2013.03.007. Epub 2013 Apr 6. PubMed PMID: 23566532.
63. Mimuro J, Mizukami H, Hishikawa S, Ikemoto T, Ishiwata A, Sakata A, Ohmori T, Madoiwa S, Ono F, Ozawa K, Sakata Y. Minimizing the inhibitory effect of neutralizing antibody for efficient gene expression in the liver with adeno-associated virus 8 vectors. *Mol Ther.* 2013 Feb;21(2):318-23. doi: 10.1038/mt.2012.258. Epub 2012 Dec 18. PubMed PMID: 23247100; PubMed Central PMCID: PMC3594013.
64. 佐藤陽治 再生医療／細胞治療における細胞培養に関する規制 『再生医療の細胞培養技術開発と応用展開』株式会社シーエムシー出版 (印刷中)
65. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療製品の造腫瘍性評価 最新医学者 (印刷中)
66. 佐藤大作, 佐藤陽治 規制関連 『再生医療用語集』 (印刷中)
67. 村岡ひとみ, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の臨床研究から実用化までの道のり 老年医学 (印刷中)
68. 佐藤陽治 ヒト iPS 細胞由来移植細胞中に混入する造腫瘍性細胞／未分化細胞の in vitro 検出法 *Cytometry Research* (印刷中)
69. 田埜慶子, 草川森士, 佐藤陽治 「細胞・組織加工製品の製造における造腫瘍性評価」技術情報協会 (印刷中)
70. 田埜慶子, 佐藤陽治 再生医療製品の素材としての多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞) の品質 レギュラトリーサイエンス学会誌 2014;4:71-77.
71. 佐藤陽治 ヒト人工多能性幹細胞由来移植細胞の製造管理のための in vitro 造腫瘍性評価系の開発 *薬学雑誌* 2013;133:1381-8.
72. Kanemura H, Go MJ, Nishishita N, Sakai N, Kamao H, Sato Y, Takahashi M, Kawamata S. Pigment Epithelium-Derived Factor Secreted from Retinal Pigment Epithelium Facilitates Apoptotic Cell Death of iPSC. *Sci Rep.* 2013;3:2334.
73. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療のレギュレーション—日米欧三極の比較— 再生医療 2013;12(2):145-149.
74. Nakaya M, Tajima M, Kosako H, Nakaya T, Hashimoto A, Watari K, Nishihara H, Ohba M, Komiya S, Tani N, Nishida M, Taniguchi H, Sato Y, Matsumoto M, Tsuda M, Kuroda M, Inoue K, Kurose H. GKR6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance. *Nat Commun.* 2013;4:article number 1532
75. Sato Y, Tsutsumi H, Sawada R, Suzuki T, Yasuda S. Regulatory science research to facilitate the development of cell/tissue-proceed products. *Bull Natl Inst Health Sci.* 2013;131:16-19.
76. Kuroda T, Yasuda S, Sato Y. In vitro detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human induced pluripotent stem cells. *Methods in Stem Cells and Tissue Repair*, in press.
77. 中島啓行, 安田智, 佐藤陽治 ヒト



- ES/iPS 細胞に由来する再生医療製品の造腫瘍性をどう見るか? 実験医学増刊 pp. 61-68 (2013), 羊土社, 東京
78. 安田智, 佐藤陽治 動物細胞の培養を成功させる条件設定集「再生医療製品の品質関連規制と対応の留意点」技術情報協会 (印刷中)
  79. 安田智, 佐藤陽治 安全性評価の総論、造腫瘍性試験の現状と展望「幹細胞医療の実用化技術と産業展望」(シーエムシー出版) pp247-255 (2013)
  80. Kuroda T, Yasuda S, Sato Y. Tumorigenicity studies for human pluripotent stem cell-derived products. *Biol. Pharm. Bull.* 2013;36:189-92.
  81. Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G; J-MACS Research Group. Post-approval study of a highly pulsed, low-share-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: A Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Mar 4. pii: S1053-2498(14)00977-2. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.015. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24746637.
  82. Sawa Y, Saito S, Kobayashi J, Niinami H, Kuratani T, Maeda K, Kanzaki H, Komiyama N, Tanaka Y, Boyle A, Zhang A, Moore BJ, de Medeiros R; MDT-2111 Japan Investigators. First clinical trial of a self-expandable transcatheter heart valve in Japan in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circ J.* 2014 Apr 25;78(5):1083-90. Epub 2014 Mar 21. PubMed PMID: 24662399.
  83. Kashiya M, Masai T, Yoshitatsu M, Yamauchi T, Ogasawara Y, Matsunaga Y, Sawa Y. A simple way to treat mitral valve prolapse: chordal replacement using a new mitral leaflet retractor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Mar 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24608729.
  84. Sawa Y, Takayama M, Mitsudo K, Nanto S, Takanashi S, Komiya T, Kuratani T, Tobaru T, Goto T. Clinical efficacy of transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients: the PREVAIL JAPAN trial. *Surg Today.* 2014 Mar 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24595532.
  85. Kawamura M, Masai T, Matsue H, Yoshikawa Y, Sawa Y. Analysis of the sternum for sternal closure with bioabsorbable sternal pins. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Jun;21(3):331-4. doi: 10.1177/0218492312460772. PubMed PMID: 24570501.
  86. Sawa Y, Tatsumi E, Tsukiya T, Matsuda K, Fukunaga K, Kishida A, Masuzawa T, Matsumiya G, Myoui A, Nishimura M, Nishimura T, Nishinaka T, Okamoto E, Tokunaga S, Tomo T, Yagi Y, Yamaoka T; Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2013: the year in review : Journal of Artificial Organs Editorial Committee. *J Artif Organs.* 2014 Mar;17(1):1-8. doi: 10.1007/s10047-014-0759-z. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24569884.
  87. Ishimaru K, Miyagawa S, Fukushima S, Ide H, Hoashi T, Shibuya T,

- Ueno T, Sawa Y. Functional and pathological characteristics of reversible remodeling in a canine right ventricle in response to volume overloading and volume unloading. *Surg Today*. 2014 Feb 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24522891.
88. Yunoki J, Kuratani T, Shirakawa Y, Torikai K, Shimamura K, Kin K, Sawa Y. Clinical experience with the RELAY NBS PLUS stent-graft for aortic archpathology. *Surg Today*. 2014 Feb 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24496982.
  89. Maeda K, Saito S, Toda T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Transient Constrictive Pericarditis Following Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24492163.
  90. Imai A, Gotoh K, Asano Y, Yamada N, Motooka D, Fukushima M, Kanzaki M, Ohtani T, Sakata Y, Nishi H, Toda K, Sawa Y, Komuro I, Horii T, Iida T, Nakamura S, Takashima S. Comprehensive metagenomic approach for detecting causative microorganisms in culture-negative infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15;172(2):e288-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.197. Epub 2014 Jan 8. PubMed PMID: 24485222.
  91. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, Funatsu T, Miyagawa S, Kondoh H, Masai T, Otake S, Yoshikawa Y, Nishi H, Sakaguchi T, Ueno T, Kuratani T, Daimon T, Sawa Y. Restrictive mitral annuloplasty with or without surgical ventricular reconstruction in ischaemic cardiomyopathy: impacts on neurohormonal activation, reverse left ventricular remodelling and survival. *Eur J Heart Fail*. 2014 Feb;16(2):189-200. doi: 10.1002/ejhf.24. Epub 2013 Dec 9. PubMed PMID: 24464828.
  92. Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Yoshioka D, Saito T, Ueno T, Sakaguchi T, Sawa Y. Initial experience in Japan with HeartWare ventricular assist system. *J Artif Organs*. 2014 Jan 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24464393.
  93. Shimizu Y, Kazui H, Sawa Y, Takeda M. [Rate and characteristics of dementia patients who visit psychiatric emergency hospitals for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Japan]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2013;115(11):1113-21. Japanese. PubMed PMID: 24450143.
  94. Yoshioka D, Toda K, Sakaguchi T, Okazaki S, Yamauchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito T; OSCAR study group, Sawa Y. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jan 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24412832.
  95. Watanabe Y, Kuratani T, Shirakawa Y, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Hybrid endovascular repair of a dissecting thoracoabdominal aortic aneurysm with stent graft implantation through the false lumen. *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):264-7. doi:

- 10.1016/j.jvs.2013.07.101.  
PubMed PMID: 24370086.
96. Sawa Y, Miyagawa S. Present and future perspectives on cell sheet-based myocardial regeneration therapy. *Biomed Res Int.* 2013;2013:583912. doi: 10.1155/2013/583912. Epub 2013 Dec 4. PubMed PMID: 24369013; PubMed Central PMCID: PMC3867859.
  97. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Saito T, Toda K, Sawa Y. Optimal coronary artery bypass grafting strategy for acute coronary syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Dec 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24357162.
  98. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, Mizote I, Takeda Y, Asano Y, Masuda M, Minamiguchi H, Kanzaki M, Ichibori Y, Nishi H, Toda K, Sawa Y, Komuro I. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol.* 2014 Feb 1;113(3):552-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.018. Epub 2013 Nov 7. PubMed PMID: 24315116.
  99. Hirano K, Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, Zaima N, Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, Kobayashi K, Toda T, Fukushima N, Ishibashi-Ueda H, Tavian D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M. Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- $\gamma$  in patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jan 10;443(2):574-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.003. Epub 2013 Dec 8. PubMed PMID: 24332944.
  100. Ikeda Y, Hirano K, Fukushima N, Sawa Y. A novel type of human spontaneous coronary atherosclerosis with triglyceride deposition. *Eur Heart J.* 2014 Apr;35(13):875. doi: 10.1093/eurheartj/ehf522. Epub 2013 Dec 13. PubMed PMID: 24334715.
  101. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Factors affecting a dilated ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve: the relevance of valve anatomy, body size and age. *Surg Today.* 2013 Dec 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24306212.
  102. Takeda Y, Sakata Y, Ohtani T, Tamaki S, Omori Y, Tsukamoto Y, Aizawa Y, Shimamura K, Shirakawa Y, Kuratani T, Sawa Y, Yamamoto K, Mano T, Komuro I. Endovascular aortic repair increases vascular stiffness and alters cardiac structure and function. *Circ J.* 2014;78(2):322-8. Epub 2013 Nov 29. PubMed PMID: 24292128.
  103. Watanabe Y, Shimamura K, Shirakawa Y, Torikai K, Kuratani T, Sawa Y. A new staged hybrid total arch repair procedure using a branched proximal elephant trunk technique with implantation of stent grafts to the ascending aorta. *J Vasc Surg.* 2013 Dec;58(6):1700-4. doi: 10.1016/j.jvs.2013.05.044.

- PubMed PMID: 24280331.
104. Ishimaru K, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Sakai Y, Ueno T, Sawa Y. Synthetic prostacyclin agonist, ONO1301, enhances endogenous myocardial repair in a hamster model of dilated cardiomyopathy: a promising regenerative therapy for the failing heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Dec;146(6):1516-25. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.045. PubMed PMID: 24229503.
105. Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. Addition of mesenchymal stem cells enhances the therapeutic effects of skeletal myoblast cell-sheet transplantation in a rat ischemic cardiomyopathy model. *Tissue Eng Part A.* 2014 Feb;20(3-4):728-39. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0534. Epub 2014 Jan 3. PubMed PMID: 24164292; PubMed Central PMCID: PMC3926175.
106. Fukushima N, Saito S, Sakata Y, Sawa Y. A case of everolimus-associated chylothorax in a cardiac transplant recipient. *Transplant Proc.* 2013 Oct;45(8):3144-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.082. PubMed PMID: 24157052.
107. Kubota Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Watabe H, Daimon T, Sakai Y, Akita T, Sawa Y. Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine ischemic cardiomyopathy model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Mar;147(3):1081-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.035. Epub 2013 Oct 13. PubMed PMID: 24131787.
108. Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y. Human cardiac stem cells with reduced notch signaling show enhanced therapeutic potential in a rat acute infarction model. *Circ J.* 2013 Dec 25;78(1):222-31. Epub 2013 Oct 9. PubMed PMID: 24107361.
109. Nakagiri T, Inoue M, Minami M, Hoshikawa Y, Chida M, Bando T, Oto T, Shiraishi T, Yamasaki N, Ashikari J, Sawa Y, Okumura M. Interim report of the Japanese original donor evaluation and management system: the medical consultant system. *Surg Today.* 2013 Sep 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24077998.
110. Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Impact of microRNA expression in human atrial tissue in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *PLoS One.* 2013 Sep 12;8(9):e73397. doi: 10.1371/journal.pone.0073397. eCollection 2013. PubMed PMID: 24069193; PubMed Central PMCID: PMC3772020.
111. Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Miki K, Ito E, Sougawa N, Kawamura T, Daimon T, Shimizu T, Okano T, Toda K, Sawa Y. Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived